

**NEWS**

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

**SERIES CHEMISTRY AND TECHNOLOGY**

ISSN 2224-5286

Volume 6, Number 414 (2015), 100 – 104

## **SYNTHESIS OF ETHERS BASED ON UNSATURATED ALCOHOLS OF HETEROCYCLIC SERIES**

**M. A. Dyusebaeva, L. B. Zhaimuhambetova, S. N. Kalugin, Sh. S. Akhmedova**

Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan.

E-mail: moldyr.dyusebaeva@kaznu.kz

**Key words:** piperidine, morpholine, propargyl alcohol, Mannich reaction, Williamson reaction.

**Abstract.** The article presents the data on methods of synthesis of new potentially biologically active unsaturated alcohols of heterocyclic series (III-IV), based on propargyl alcohol and amines - piperidine and morpholine, in conditions of the Mannich aminomethylation reaction. The presence of mobile hydrogen atom of the hydroxyl group in the structure of the synthesized alcohols of acetylenic series (III-IV) allowed to carry out the alkylation reaction with alkyl halides (ethyl bromide and butyl bromide) by the Williamson reaction. As a result, were synthesized 1-4-(4-етоксикалинил) amines (V-VIII; IX-XIV). And by acylation with benzoyl chloride in the presence of pyridine were obtained esters of heterocyclic series (XV-XVI). The structure of the novel synthesized compounds was confirmed by IR and PMR spectra and elemental analysis.

УДК 547.312

## **СИНТЕЗ ЭФИРОВ НА ОСНОВЕ НЕНАСЫЩЕННЫХ СПИРТОВ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДА**

**М. А. Дюсебаева, Л. Б. Жаймухамбетова, С. Н. Калугин, Ш. С. Ахметодова**

Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Казахстан

**Ключевые слова:** пиперидин, морфолин, пропаргиловый спирт, реакция Манниха, реакция Вильямсона.

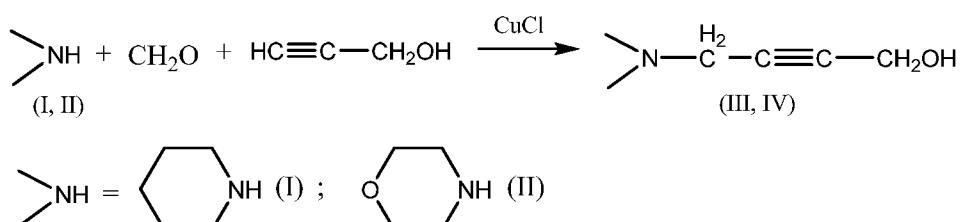
**Аннотация.** Приводятся данные по методам синтеза новых потенциально биологически активных ненасыщенных спиртов гетероциклического ряда (III-IV) на основе пропаргилового спирта и аминов – пиперидина и морфолина в условиях реакции аминометилирования Манниха. Наличие подвижного атома водорода гидроксильной группы в структуре синтезированных спиртов ацетиленового ряда (III-IV) позволило провести реакции алкилирования алкилгалогенидами (бромистым этилом и бромистым бутилом) по реакции Вильямсона. В результате синтезированы соответствующие 1-4-(4-этоксикалинил) амины (V-VIII; IX-XIV). А при ацилировании хлористым бензоилом в присутствии пиридина получены сложные эфиры гетероциклического ряда (XV-XVI). Структура новых синтезированных соединений подтверждена данными ИК-, ПМР-спектров и данных элементного анализа.

Пропаргиламины широко применяются в качестве мономеров в органическом синтезе, в том числе в направленном синтезе биологически активных соединений [1-3]. Так, пропаргиламины и их производные проявляют противоопухолевую активность [4], влияют на сердечно-сосудистую систему, вызывая снижение кровяного давления [5], используются для лечения болезни Паркинсона [6], входят в состав противомалярийных препаратов, проявляются антидепрессантные свойства [7].

Широкоостное применение пропаргиламинов в лабораторной практике и промышленности привело к необходимости более тщательного изучения реакций аминометилирования терминальных ацетиленовых соединений с целью создания эффективных методов синтеза пропаргиламинов заданной структуры с высокими выходами и селективностью.

В связи с этим исследования по разработке методов синтеза и изучению реакционной способности и биологических свойств новых соединений на основе азотистых гетероциклов пиперидина, морфолина являются актуальной задачей для развития химии гетероциклических соединений и научного прогнозирования свойств новых соединений.

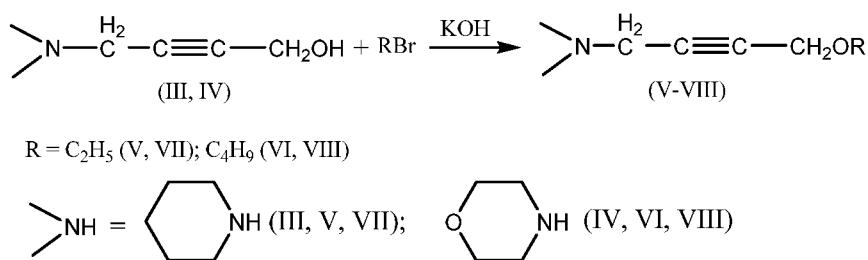
Ранее были описаны методы синтеза аминоспиртов ацетиленового ряда и их сложных эфиров на основе аминов гетероциклического ряда (морфолина и пиперидина), формальдегида и диметилэтинилкарбинола [8]. В продолжении данных исследований, используя реакцию аминометилирования Манниха, нами синтезированы 3-(пиперидин-1-ил)проп-2-ин-1-ол (3) и 3-морфолинопроп-2-ин-1-ол (4), реакцию также проводили в присутствии солей полухлористой меди.



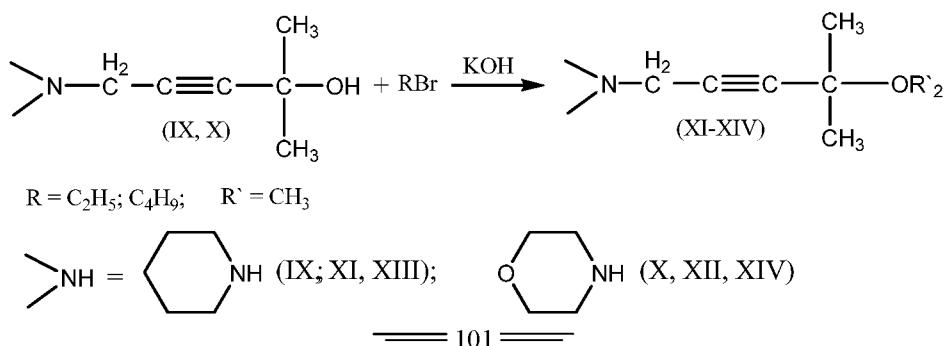
В ИК-спектрах синтезированных спиртов гетероциклического ряда (III, IV) отсутствуют полосы поглощения  $\equiv\text{C}-\text{H}$  групп. Присутствуют полосы поглощения  $\text{OH}$ -группы в области 3200-3400 и  $\text{C}\equiv\text{C}$  в области 2120-2125, что свидетельствует о прохождении реакции аминометилирования.

Наличие гидроксильной группы у заместителя у атома азота в гетероциклическом спирте позволило провести некоторые превращения по окси-группе. С целью получения потенциально биологически активных веществ нами были проведены реакции алкилирования и ацилирования.

Наиболее простой метод получения простых эфиров заключается во взаимодействии алкоголятов щелочных металлов с алкилгалогенидами. Эта реакция была открыта А. Вильямсоном в 1852 г. и до сих пор остается наиболее общим способом получения простых эфиров. Нами были синтезированы 1-4-(4-этоксиалкил-инил)амины (5-8) в результате взаимодействия спиртов (III-IV) с алкилгалогенидами (бромистым этилом и бутилом) в присутствии щелочи.



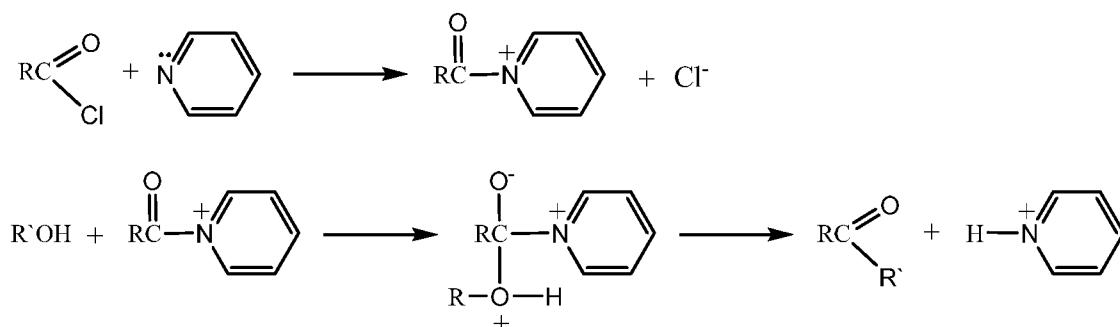
Также в продолжение предыдущих исследований были синтезированы 4-(4-алкил-4-метилпент-2-инил)амины (XI-XIV) из спиртов синтезированных ранее [8].



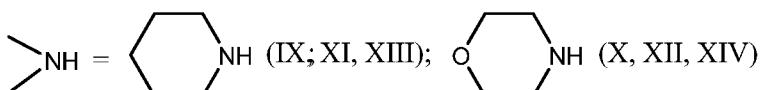
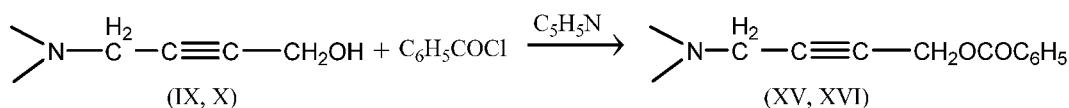
Синтезированные простые эфиры (V-VII и XI-XIV) представляют собой бледно-желтую, вязкую жидкость с четкими температурами кипения и показателями преломления.

В ИК-спектрах синтезированных простых эфиров гетероциклического ряда (V-VII и XI-XIV) отсутствуют полосы поглощения OH-группы. Полосы поглощения валентных колебаний C-O-C группы при 1260-1285 см<sup>-1</sup>.

При синтезе сложных эфиров ацетиленовых аминоспиртов, в частности, аминоспиртов циклогексанового ряда в виде солей используют обычно реакцию непосредственного взаимодействия аминоспиртов с ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот, иногда в присутствии нейтрализующих агентов (пиридина). Пиридин является акцептором выделяющегося в результате реакции хлористого водорода, а также и нуклеофильным катализатором. Как нуклеофильный реагент пиридин является более реакционно-способным, чем исходный ацилхлорид в реакции со спиртом, т.е. катализитическая роль пиридина заключается в его повышенной реакционной способности.



Нами были синтезированы бензойные эфиры аминоспиртов гетероциклического ряда (XV-XVI) при действии хлористого бензоила в среде безводного бензола в присутствии пиридина при температуре 100-110°C.



Продукты реакций получены с выходами 65-75% от теоретического и представляют собой кристаллические вещества с четкими температурами плавления. Данные элементного анализа, ИК- и ПМР-спектров соответствуют брутто-формуле и функциональным группам.

В ИК-спектрах сложных эфиров гетероциклического ряда (XV, XVI) отсутствуют полосы поглощения OH-группы. Полосы поглощения валентных колебаний C-O-C группы присутствуют в области 1255-1265 см<sup>-1</sup>, C=O группы при 1660-1700 см<sup>-1</sup>. Группа характеристических полос 700, 940, 1540-1600 см<sup>-1</sup> относится к валентным колебаниям ароматического кольца.

### Экспериментальная часть

Контроль реакций и чистоты синтезированных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (проявляли парами йода). ИК-спектры синтезированных соединений записаны на спектрометре Specord 75 IR в виде тонкого слоя, в таблетках KBr, в вазелиновом масле, в растворах хлороформа и четыреххлористого углерода. Спектры ПМР записаны на спектрометре Bruker WM 250 и спектрометре Bruker DRX 500 с рабочей частотой 250, 500 МГц при температуре 25°C. Внутренний стандарт ГМДС, растворители CD<sub>3</sub>OD, DMSO-d<sub>6</sub>, химические сдвиги протонов выражены в шкале δ, м.д.

**Общая методика синтеза аминоспиртов гетероциклического ряда (III-IV).** Смесь (0,15 м) амина, 8,41 г (0,15 м) пропаргилового спирта, 9,35 г параформа и 0,9 г полухлористой меди при перемешивании нагревали в бензоле в течении 4 часов при температуре 60-70°C. Раствор охладили, промыли несколько раз водой, водный слой экстрагировали бензолом. Раствор сушили над прокаленным сульфатом натрия, бензол отогнали. После перегонки в вакууме масленого насоса получили соответствующие аминоспирты гетероциклического ряда (III-IV).

**1-(Пиперидин-1-ил)бутин-2-ол-1 (III).** Выход 17.18 г (75.02%),  $134^{\circ}\text{C}/2$  мм рт. ст.,  $n_d^{20}$  1,4825. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3200-3400 (OH), 2120 (C≡C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.35 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.50 м (4H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.10 т (4H, 2-CH<sub>2</sub>, J 4.44), 2.44 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 3.65 с (1H, OH), 4.05 (2H, CH<sub>2</sub>). Найдено, %: C 70.55; H 9.87; N 9.14.  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}$ . Вычислено, %: C 70.57; H 9.84; N 9.19.

**1-Морфолинобутин-2-ол-1 (IV).** Выход 16.63 г (70.0%),  $139^{\circ}\text{C}/3$  мм. рт. ст.,  $n_d^{20}$  1,4740. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3240-3390 (OH), 2125 (C≡C). Найдено, %: C 61.91; H 8.44; N 9.03.  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C 61.85; H 8.40; N 9.10.

**Общая методика синтеза простых эфиров гетероциклического ряда (V-VIII; XI-XIV).** К смеси (0,025 М) аминоспирта, 9,38 г (0,1М) порошкообразного гидроксида натрия в 41 мл ДМФА при охлаждении ледяной водой и перемешивании медленно при капывают (0,027М) алкилгалогенида. Перемешивают при комнатной температуре до завершения реакции. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют бензолом. Экстракт сушат над сульфатом магния. Сушитель отфильтровывают, растворитель упаривают, остаток перегоняют в вакууме.

**1-(4-этоксибутинил-2)пиперидин (V).** Выход 3.55 г (78.55%), т. пл.  $161\text{-}163^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1170 (C-O-C). Найдено, %: C 82.88; H 10.56; N 7.73.  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C 82.82; H 10.62; N 7.61.

**1-(4-бutoксибутинил-2)пиперидин (VI).** Выход 3.60 г (70.23%), т. пл.  $169\text{-}171^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1165 (C-O-C). Найдено, %: C 76.06; H 9.33; N 6.82.  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$ . Вычислено, %: C 76.26; H 10.00; N 6.69.

**4-(4-этоксибутинил-2)морфолин (VII).** Выход 3.39 г (74.0%), т. пл.  $156\text{-}158^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1175 (C-O-C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.15 т (3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) 1.45 м (4H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.15 т (4H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.46 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 3.46 м (2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.05 с (2H, ≡C-CH<sub>2</sub>). Найдено, %: C 65.54; H 9.35; N 7.64.  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C 65.45; H 9.30; N 7.69.

**4-(4-бutoксибутинил-2)морфолин (VIII).** Выход 3.77 г (71.50%), т. пл.  $166\text{-}167^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1175 (C-O-C). Найдено, %: C 68.21; H 10.02; N 6.63.  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C 68.72; H 9.83; N 6.70.

**1-(4-этокси-4-метилпентинил-2)пиперидин.** Выход 4.09 г (78.15%), т. пл.  $194\text{-}196^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1180 (C-O-C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.10 т (3H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.35 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.46 м (6H, O-CH<sub>3</sub>), 1.50 м (4H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.10 т (4H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.44 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 3.50 м (2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). Найдено, %: C 74.59; H 11.07; N 6.69.  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}$ . Вычислено, %: C 74.67; H 11.17; N 6.41.

**(4-бutoкси-4-метилпентинил-2)пиперидин.** Выход 4.30 г (72.45%), т. пл.  $187\text{-}188^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1170 (C-O-C). Найдено, %: C 75.90; H 11.46; N 5.90.  $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}$ . Вычислено, %: C 75.82; H 11.92; N 5.42.

**4-(4-этокси-4-метилпентинил-2)морфолин.** Выход 3.88 г (73.60%), т. пл.  $195\text{-}197^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1180 (C-O-C). Найдено, %: C 68.21; H 10.02; N 6.63.  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C 68.22; H 10.48; N 6.74.

**4-(4-бutoкси-4-метилпентинил-2)морфолин.** Выход 4.68 г (78.19%), т. пл.  $204\text{-}206^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1180 (C-O-C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.90 т (3H, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.35 м (2H, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.45 м (2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.50 м (6H, O-CH<sub>3</sub>), 1.54 м (4H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.10 т (4H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.44 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 3.37 т (2H, O-CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>). Найдено, %: C 70.25; H 10.53; N 5.85.  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C 70.61; H 10.32; N 5.28.

**Общая методика синтеза сложных эфиров гетероциклического ряда (XV-XVI).** (0,008М) аминоспирта растворяют в 5мл абсолютного пиридина и приливают 3,66г (0,016М) хлористого бензоила. Реакционную смесь нагревают в течение 15 часов при температуре  $100\text{-}110^{\circ}\text{C}$ .

После отгонки в вакууме водоструйного насоса пиридина и избытка хлористого бензоила продукт растирают сухим эфиром. Выпавший порошкообразный продукт перекристаллизовывают из абсолютного этилового спирта.

**4-(Пиперидин-1-ил)бутенил-2 бензоат.** Выход 1.75 г (85.2%), т. пл. 214-215<sup>0</sup>С. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1255 (C-O-C), 940, 1540-1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.37 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.45 м (4H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.10 т (4H, 2-CH<sub>2</sub>, J), 2.55 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 7.10-7.70 м (5H, Ar-H). Найдено, %: C 74.68; H 7.44; N 5.44. C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 74.58; H 7.40; N 5.60.

**4-Морфолинобутил-2 бензоат.** Выход 1.65 г (80.0%), т. пл. 224-226<sup>0</sup>С. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1285 (C-O-C), 1440-1660 (C=C аром.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.42 м (4H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.15 т (4H, 2-CH<sub>2</sub>), 2.46 с (2H, NCH<sub>2</sub>), 7.15-7.55 м (5H, Ar-H). Найдено, %: C 71.06; H 7.95; N 5.34. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 71.82; H 7.62; N 5.61.

Таким образом, в результате проведенных работ синтезированы аминоспирты гетероциклического ряда, их простые и сложные эфиры. Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК-, ПМР-спектров и данными элементного анализа. Синтезированные соединения представляют интерес для дальнейшего изучения в качестве потенциально биологически активных веществ.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Bieber, L. W., da Silva M. F. Short and efficient preparation of alkynyl selenides, sulfides and tellurides from terminal alkynes // Tetrahedron Letters. - 2004. - Vol. 45. - №13. - P. 2735-2737.
- [2] Miura M., Enna M., Okuro K., Nomura M. Copper-Catalyzed Reaction of Terminal Alkynes with Nitrones. Selective Synthesis of 1-Aza-1-buten-3-yne and 2-Azetidinone Derivatives // J.Org. Chem. - 1995. - Vol. 60. - №12. - P. 4999-5004.
- [3] Huffman M. A., Yasuda N., DeCamp A. E., Grabowski E. J. J. Lithium Alkoxides of Cinchona Alkaloids as Chiral Controllers for Enantioselective Acetylide Addition to Cyclic N-Acyl Ketimines // J. Org. Chem. - 1995. - Vol. 60. - №6. - P. 1590-1594.
- [4] Fudsuki Sun. J. Chem. Soc. Jap., Pure Chem. See. Синтез ацетиленовых аминов // РЖХим.- 1967. - 2Ж146.
- [5] Котляревский И.Л., Андриевская Э.К. Моно и диамины, производные р-диэтинилбензола// Изв. АН СССР. Сер. хим.- 1966.- №3.- С. 546-549.
- [6] Лискер И.С. Физические методы исследования в агромониторинге. Ленинград : АФНИИ.-1987.-С. 3-21.
- [7] Изюмов Е.Г., Норина О.А., Андриевская Э.К., Федешок Л.Г., Котляревский И.Л. изучение фармакологических свойств, диацетиленовых аминов // Изв. СО АН СССР, серия Биолог.-медиц.- 1968.- №1,- С. 113.
- [8] Дюсебаева М.А., Женис Ж., Ахмедова Ш. С. Синтез ацетиленовых спиртов гетероциклического ряда и их ацильных производных // Вестник КазНУ, Сер хим.-2015.-№1.-С. 36-43

## REFERENCES

- [1] Bieber, L. W., da Silva M. F. *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 2735-2737 (in Eng.).
- [2] Miura M., Enna M., Okuro K., Nomura M. *J.Org. Chem.*, **1995**, 60, 4999-5004 (in Eng.).
- [3] Huffman M. A., Yasuda N., DeCamp A. E., Grabowski E. J. J. Lithium Alkoxides of *J. Org.Chem.*, **1995**, 60, 1590-1594 (in Eng.).
- [4] Fudsuki Sun. J. Chem. Soc. Jap., Pure Chem. See. *RZHHim.* - **1967** (in Russ.).
- [5] Kotlyarevskiy I.L., Andrievskaya E.K. *Izv. AN SSSR Ser. him.*, **1966**, 546-549 (in Russ.).
- [6] Lisker I.S. Leningrad.: AFNII. **1987**.-P. 3-21 (in Russ.).
- [7] Izumov E.G., Norina E.G., Andrievskaya E.K., Fedeshok L.G., Kotlyarevskiy I.L. *Izv. SO AN SSSR Ser. biolog.*, **1968**, 113 (in Russ.).
- [8] Dyusebaeva M.A., Jenis J., Akhmedova Sh.S. *Vestnik KazNU, Ser. him.*, **2015**, 36-43 (in Russ.).

## ГЕТЕРОЦИКЛДІ ҚАТАРДЫҢ ҚАНЫҚПАҒАН СПИРТТЕРІ НЕГІЗІНДЕГІ ЭФИРЛЕРДІҢ СИНТЕЗІ

**М. А. Дюсебаева, Л. Б. Жаймухамбетова, С. Н. Калугин, Ш. С. Ахметодова**

Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

**Тірек сөздер:** пиперидин, морфолин, пропаргил спирті, Манних реакциясы, Вильямсон реакциясы.

**Аннотация.** Мақалада Маннихтің аминометилдеу реакциясының шарттары бойынша, пропаргил спирті және аминдер – пиперидин мен морфолин – негізінде жаңа потенциалды биологиялық активті гетероциклді қатардың қанықпаған спирттерінің (III-IV) синтезі әдістерінің мәліметтері келтіріледі. Синтезделген ацетилен қатарының спирттерінің (III-IV) құрылышындағы гидроксильді топта қозалғыш сутек атомының болуы Вильямсон реакциясы бойынша алкилгалогенидтермен (бромуды этил және бромды бутил) алкилдеу реакцияларын жүргізуге жағдай жасады. Нәтижесінде сәйкес 1-4-(4-этоксиалкилинил) аминдер (V-VIII; IX-XIV) синтезделді. Ал пиридин қатысында хлорлы бензоилемен ацилдеу жүргізгенде, гетероциклді қатардың күрделі эфиirlері (XV-XVI) алынды. Синтезделген жаңа қосылыстардың құрылыштары ИК-, ПМР-спектрлер және элементтік анализ нәтижелері бойынша дәлелденді.

Поступила 03.12.2015г.